

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Juli 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/053445 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/519**,
A61P 25/24

MX, NO, NZ, PH, PL, RO, RU, SG, SK, TR, UA, US, YU,
ZA.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/14274

(84) Bestimmungsstaaten (regional): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Dezember 2002 (14.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

*hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die fol-
genden Bestimmungsstaaten AU, BG, BR, BY, CA, CN, CO,
CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KP, KR, LT, LV, MX, NO,
NZ, PII, PL, RO, RU, SG, SK, TR, UA, YU, ZA, eurasisches
Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäis-
ches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR)*
— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

(30) Angaben zur Priorität:
101 63 667.9 21. Dezember 2001 (21.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **HR ARZNEIMITTELFORSCHUNG GMBH**
[DE/DE]; St. Johannes 5, 59368 Werne (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MOORMANN**,
Joachim [DE/DE]; Schulstrasse 5, 59368 Werne (DE).
MUCKE, Hermann [AT/AT]; Erenkelstrasse 28/32,
A-1160 Wien (AT).

Veröffentlicht:

— *mit Internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen*

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BG, BR, BY, CA,
CN, CO, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KP, KR, LT, LV,

WO 03/053445 A1

(54) Title: USE OF DESOXYPEGANINE FOR TREATING CLINICAL DEPRESSION

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON DESOXYPEGANIN ZUR BEHANDLUNG DER KLINISCHEN DEPRESSION

(57) Abstract: The invention relates to the use of desoxypeganine as a free base or as an acid addition salt for producing medicaments for treating clinical depression, particularly depression associated with dementia or alcohol and nicotine abuse.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Therapie der klinischen Depression, insbesondere Depression in Verbindung mit Demenz oder Alkohol- bzw. Nikotinabusus.

VERWENDUNG VON DESOXYPEGANIN ZUR BEHANDLUNG DER KLINISCHEN DEPRESSION

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Desoxypeganin zur Herstellung von Arzneimitteln für die Therapie der klinischen Depression, insbesondere Depression in Verbindung mit Demenz oder Alkohol- bzw. Nikotinabusus.

Die unipolare Depression (im Gegensatz zur bipolaren, früher als manisch-depressiv bezeichneten Störung) im Sinne der International Classification of Diseases (ICD-10) bzw. des amerikanischen Diagnostic and Statistics Manual (DSM-IV) ist ein psychisches Zustandsbild, das durch eine Kombination aus gedrückter Stimmung, allgemeinem Verlust von Antrieb und Interesse bei oft gleichzeitiger Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, und sozialem Rückzug gekennzeichnet ist. Abgesehen vom Leidensdruck und der Suizidgefährdung der Betroffenen bewirkt die Depression durch Therapiekosten und Arbeitsunfähigkeit einen kaum abschätzbaren volkswirtschaftlichen Gesamtschaden, der z.B. 1990 in den USA etwa 43,7 Milliarden Dollar ausgemacht haben dürfte.

Depression stellt weltweit die bei weitem häufigste psychische Erkrankung dar. Eine Zusammenschau hunderter breit angelegter epidemiologischer Studien ergibt, daß 10 - 25% aller Frauen und 5 - 12% aller Männer zumindest einmal in ihrem Leben an Depression leiden. In den industrialisierten Staaten leiden zu jedem Zeitpunkt etwa 5% der Bevölkerung an Depressionen; hier ist davon auszugehen, daß 15 - 25% aller Patienten, die einen praktischen Arzt oder ein Krankenhaus aufsuchen, an einer Depression leiden. Weltweit trifft dies etwa auf jeden zehnten derartigen Patienten zu. Es handelt sich um eine

Erkrankung mit hoher und progressiver Rückfallquote, die zudem in stetiger Zunahme begriffen ist. Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalles steigt von 50% nach einer depressiven Episode auf 70% nach zwei bzw. 90% nach drei solchen Episoden. Die WHO geht davon aus, daß im Jahre 2020 5,7% der Krankheitsbelastung der Weltbevölkerung auf Depression zurückzuführen sein wird, eine Quote, die nur knapp hinter der für kardiovaskuläre Erkrankungen liegt. Aus diesen Informationen lässt sich errechnen, daß zu jedem beliebigen Zeitpunkt 150 Millionen Menschen an klinischer Depression leiden (Mucke HAM.: Next-Generation CNS Therapeutics. Decision Resources, Inc. [Waltham, Mass., USA], 2001).

Es besteht eine erhebliche, in zahlreichen Studien vielfach erwiesene Dreiwegs-Komorbidität zwischen Depression, Alkoholabusus und Nikotinabusus (siehe z.B. J. Hamalainen et al., *J. Epidemiol. Community Health* 2001; 55(8): 573-576). Traumatische Erlebnisse und chronischer Stress - zwei wesentliche etiologische Faktoren der Depression - sind auch signifikant mit der Ausbildung eines Konsumverhaltes bezüglich Alkohol und Nikotin verbunden (H.J. Little, *Alcohol Res. Health* 2000; 24(4): 215-224).

Die wirksamsten Arzneimittel zur Therapie der klinischen Depression sind die sogenannten „Trizyklika“, trizyklische Verbindungen, die sowohl neuronale Rezeptoren für Serotonin und Norepinephrin blockieren als auch die Wiederaufnahme dieser Neurotransmitter in die jeweiligen Neuronen hemmen und damit deren in der Depression verminderte intrasynaptische Konzentration tendenziell normalisieren. Trizyklika werden auch heute noch breit eingesetzt, obwohl ihre Anwendung mit erheblichen Nebenwirkungen vor allem kardiovaskulärer Art verbunden ist.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) gelangten etwa ab Mitte der 1980er Jahre zum Einsatz. Sie sind als Klasse betrachtet nicht so stark wirksam wie typische Trizyklika und beginnen erst nach 1-2 Wochen Verzögerung volle Wirkung zu zeigen, jedoch sind ihre Nebenwirkungen erheblich geringer und aufgrund ihrer viel geringeren akuten Toxizität ist Suizid mit ihnen so gut wie unmöglich. Daher wurden SSRI vielfach zu Antidepressiva der ersten Wahl.

Abgesehen von den Nebenwirkungen lassen aber sowohl Trizyklika als auch SSRI erhebliche Lücken in der Therapie der Depression: Etwa 30% aller Patienten sprechen auf keine der beiden Klassen von Antidepressiva in adäquater Weise an (sog. therapierefraktäre Depression). Darüber hinaus gibt es keinen einzelnen Wirkstoff, welcher das Problem des trinkenden depressiven Patienten sowohl auf der Ebene der Depression als auch mittels Reduktion der Alkoholaufnahme behandeln könnte. Für den stark rauchenden depressiven Patienten steht bislang nur ein einziger Wirkstoff (Bupropion, GlaxoSmithKline) zur Verfügung, allerdings nur in Form zweier getrennter und verschieden dosierter Medikamente, von denen eines (Wellbutrin®) lediglich zur Behandlung der Depression und das andere (Zyban®) ausschließlich zur Unterstützung der Rauchentwöhnung zugelassen ist.

Eine Alternative zu den Trizyklika und SSRI stellen die Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) dar. Es handelt sich dabei um eine seit ca. 50 Jahren bekannte Klasse von Wirkstoffen, die durch Hemmung des Abbaus aller „Monoamin-Neurotransmitter“ (also einschließlich des Dopamins) deren Konzentration im Gehirn erhöht. Die frühen Wirkstoffe dieser Klasse hemmen beide Untertypen der Monoaminoxidase (A und B) in z.T. irreversibler Weise. Aufgrund des

Auftretens von Leberschäden einerseits und des „Cheese-Effekts“ (einer hypertensiven Krise, ausgelöst durch die Blockierung des Abbaues von mit Nahrungsmitteln wie z.B. Käse aufgenommenen Tyramins) andererseits wurden MAOI zugunsten der Trizyklika aufgegeben.

Es besteht daher nach wie vor erheblicher Bedarf an Antidepressiva, insbesondere solchen, welche sowohl zur Therapie der refraktären Depression als auch in der spezifischen Situation des Alkohol- und/oder Nikotinabusus betreibenden depressiven Patienten besser geeignet sind als handelsübliche Wirkstoffe.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Arzneimittels zur Therapie der Demenz, insbesondere der refraktären Demenz, das aber auch in der spezifischen Situation des Alkohol- und/oder Nikotinabusus betreibenden depressiven Patienten besser geeignet ist als handelsübliche Wirkstoffe, das die vorgenannten Nachteile jedoch nicht aufweist.

Desoxypeganin (1,2,3,9-Tetrahydropyrrolo[2,1-b]chinazolin, ein Alkaloid der Summenformel $C_{11}H_{12}N_2$), kommt in Pflanzen der Familie Zygophyllaceae vor. Die Gewinnung von Desoxypeganin erfolgt vorzugsweise durch Isolierung aus der Steppenraute (*Peganum harmala*) oder durch chemische Synthese. Es ist der pharmazeutischen Wissenschaft aus der Literatur sowie insbesondere durch Patentschriften bekannt.

Die DE-A 199 06 978 bzw. WO 00/48582 beschreibt auf Desoxypeganin basierende Arzneimittel zur Therapie der Drogensucht und Drogenabhängigkeit.

Die DE-A 199 06 975 bzw. WO 00/48599 beschreibt die Verwendung von Desoxypeganin zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz.

Die DE-A 199 06 979 bzw. WO 00/48445 beschreibt auf Desoxypeganin basierende Arzneimittel zur Therapie der Nikotinabhängigkeit.

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften wird Desoxypeganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe gezählt. Dass Desoxypeganin nicht nur die Acetylcholinesterase, sondern daneben auch Monoaminoxidasen hemmt, ist aus diesen Veröffentlichungen in allgemeiner Hinsicht bekannt, jedoch wird in diesen Dokumenten zwischen den beiden Subtypen Monoaminoxidase A und B in keiner Weise differenziert. Vor allem wird die Monoaminoxidase-Hemmung durchgängig als eine bloß ergänzende Wirkung beschrieben, welche die als hauptsächlich betrachtete Acetylcholinesterase-Hemmwirkung des Desoxypeganins verstärken soll; ausdrücklich wird z.B. erwähnt, daß der Vorteil der gleichzeitigen Hemmung von Acetylcholinesterase und Monoaminoxidase die auf die Gewichtseinheit bezogen geringere Cholinesterasehemmung (im Vergleich zum prototypischen starken Cholinesterasehemmer Physostigmin) in Hinblick auf die jeweils beanspruchten Anwendungen aufwiegt. Schließlich ist in keiner dieser Schriften Depression als mögliches Anwendungsgebiet angesprochen.

Es wurde nunmehr im Verlauf weiterer pharmakologischer Untersuchungen überraschend festgestellt, daß Desoxypeganin zwar, wie in den oben genannten Schriften beschrieben, die Acetylcholinesterase durchaus hemmt, daß jedoch die quantitative Hauptwirkung in vitro in einer selektiven Hemmung der Monoaminoxidase des Typs A (MAO-A) besteht,

wogegen das Enzym des Typs B nicht maßgeblich gehemmt wird. Die bekannten Nebenwirkungen der frühen Monoaminoxidase-Inhibitoren können durch selektive, reversible Inhibitoren der Monoaminoxidase A (RIMA) weitgehend vermieden werden.

Des weiteren wurde - was in Zusammenhang mit dieser doppelten Erkenntnis steht, aber in Bezug auf den Stand der Wissenschaft ebenfalls vollkommen überraschend ist - gefunden, daß Desoxypeganin in einem einschlägigen Tiermodell starke antidepressive und psychomotorisch stimulierende Aktivität zeigt. Dabei tritt die maximale Wirkung bereits bei Dosierungen ein, die in einem Tiermodell der cholinergen Aktivierung noch keinen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Die Hemmwirkung von Desoxypeganin in Bezug auf Monoaminoxidase A aus Rattenhirn (Stamm Wistar) wurde im Konzentrationsbereich von 10 nM bis 10 µM nach der von Medvedev et al. beschriebenen Methode (*Biochem Pharmacol* 1994; 47(2): 303-308) gemessen und mit Clorgyline als Positivkontrolle verglichen, wobei in beiden Fällen 95 µM [³H]Serotonin in einer Lösung von 1% Dimethylsulfoxid in 20 mM Kaliumdihydrogenphosphat-Puffer pH 7,4 als Substrat diente. Es ergab sich für Desoxypeganin ein Wert von 1,49 µM für die halbmaximale Hemmwirkung (inhibitory concentration 50% = IC₅₀). Dieser Wert liegt fast eine Zehnerpotenz unter dem in einem anderen in vitro - System für die Hemmung der Acetylcholinesterase ermittelten IC₅₀-Wert. Monoaminoxidase B unterlag dagegen bei einer Konzentration von 10 µM Desoxypeganin nur einer Hemmung von 15 - 20%.

Um zu überprüfen, ob diese MAO-A Hemmwirkung in vivo relevant ist, wurde Desoxypeganin im „Forced Swimming Test“

(R.D. Porsolt et al., Nature 1977; 266(5604): 730-732) an der Ratte erprobt. Dieses Modell beruht auf dem als „behavioral despair“ bezeichneten Verhalten, welches die Tiere in einer für sie bekannten ausweglosen Situation zeigen: Plaziert man sie in ein mit Wasser gefülltes Gefäß, aus dem sie sich nicht befreien können, stellen sie nach einer gewissen Zeit ihre diesbezüglichen Versuche ein und machen nur noch die notwendigsten Schwimmbewegungen. Die Zeit, die die Tiere bis zum Verfall in diese psychomotorische Inaktivierung (die als Surrogat für Depression betrachtet wird) mit Ausbruchsversuchen verbringen, wird gemessen; längere Aktivität entspricht einer antidepressiven Wirkung.

Konkret wurden 50 männliche, etwa 6 Wochen alte Ratten (Stamm Sprague Dawley; bezogen von Charles River UK Ltd.) in 7 Gruppen zu jeweils 10 Tieren geteilt. Am ersten Tag nach Beendigung der Eingewöhnungsphase wurde jedes Tier einzeln 10 Minuten lang in ein zylindrisches Gefäß gesetzt, das mit 25°C warmem Wasser ca. 15 cm tief gefüllt war; dem folgten nach einer Stunde, 19 Stunden und 23 Stunden drei orale Gaben von (je nach Gruppe) entweder Negativkontrolle (Wasser), 15 mg/kg Positivkontrolle (Imipramin-HCl), oder Desoxypeganin-HCl in Dosierungen von 1,0, 2,5, 7,5, 15,0 oder 22,5 mg/kg Körpergewicht. Das mit Hilfe einer Magensonde verabreichte Volumen betrug jeweils 5 ml/kg Körpergewicht. Eine Stunde nach der dritten dieser Behandlungen wurde jedes Tier wiederum für genau 5 Minuten in das Gefäß gebracht, und die in minimaler Mobilität verbrachte Zeit gemessen.

Das starke trizyklische Antidepressivum Imipramin, welches nach den Ergebnissen von Vorversuchen bei der genannten Dosis von 15 mg/kg die maximale in diesem System erzielbare Wirkung definiert, verminderte die in minimaler Mobilität

verbrachte Zeit im Vergleich zu Wasser um 56,5% bis 58,9%. Während Desoxypeganin in einer Dosis von 1 mg/kg noch nicht und bei 2,5 mg/kg nur teilweise wirksam war, wurden mit allen Konzentrationen ab 7,5 mg/kg Reduktionen im Bereich von durchschnittlich 41,4% bis 44,1% erzielt. Alle diese Plateau-Werte waren auf dem Niveau $p < 0,01$ statistisch signifikant. Somit blieb der Effekt der Behandlung mit Desoxypeganin zwar bei allen Konzentrationen unter dem in diesem System möglichen Maximum, hatte jedoch schon bei der Hälfte der für die Positivkontrolle verwendeten Dosis (7,5 mg/kg) den Maximalwert für diese Substanz erreicht (siehe Tabelle 1).

**Wirkung von Desoxypeganin HCl im Porsolt-Schwimmtest
(Ratte, SD-Stamm)**

Behandlung	Dosis (mg/kg p.o.)	Erworbene Immobilität (Gruppenmittelwert in Minuten \pm Standardabw.)	Veränderung relativ zu Kontrollgruppe
Negativkontrolle (Wasser f. Injektion))	---	3.45 \pm 0.60 3.38 \pm 0.60	---
Desoxypeganin hydrochlorid	1.0	3.46 \pm 0.83	+0.3 %
Desoxypeganin hydrochlorid	2.5	2.80 \pm 1.02	-18.8 %
Desoxypeganin hydrochlorid	7.5	1.82** \pm 0.96 1.98** \pm 0.83	-47.2 % -41.4 %
Desoxypeganin hydrochlorid	15.0	1.90** \pm 0.59	-44.1 %
Desoxypeganin hydrochloride	22.5	1.90** \pm 0.54	-43.8 %
Positivkontrolle (Imipramin HCl in max. wirksamer Dosis)	15	1.50** \pm 0.49 1.39** \pm 0.52	-56.5 % -58.9 %

** $p < 0.01$

Da solche Ergebnisse prinzipiell auch durch psychomotorisch aktivierend wirkende Substanzen, die nicht antidepressiv

wirken, erzielt werden können, wurde die Wirkung von Desoxypeganin im selben Dosisbereich auch im sogenannten Open Field Paradigma überprüft. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, daß der Aufenthalt in einem offenen, hellen Bereich für die Ratte mit Straß verbunden ist und daher nach Möglichkeit vermieden wird. Ein solches, ebenfalls mit Sprague-Dawley Ratten durchgeführtes Experiment erbrachte jedoch bei einer über 2 Wochen fortgesetzten Behandlung mit täglichen Desoxypeganin-Dosen von 2,5 bis 22,5 mg/kg keinen Hinweis auf psychomotorische Aktivierung, sodaß das Ergebnis des Porsolt-Testes (maximale, mit dem Antidepressivum Imipramin vergleichbare Wirkung bei 7,5 mg/kg p.o.) als aussagekräftig interpretiert werden muß.

Dies ist um so erstaunlicher, als sich in einem weiteren Testsystem, in welchem unter Ausnutzung der Acetylcholinesterase-Hemmwirkung des Desoxypeganins die cholinergen Gedächtnisdefizite von Ratten mit teilweise zerstörten zentralen cholinergen Leitungsbahnen kompensiert wurden, im selben Dosisbereich eine klare lineare Abhängigkeit zeigte, die bei einer oralen Dosis von 7,5 mg/kg statistisch noch nicht signifikant war und bei 22,5 mg/kg ihren Höchstwert noch nicht erreicht hatte. Daraus läßt sich ableiten, daß der im Schwimmtest beobachtbare Effekt bei einem Bruchteil derjenigen Dosierung sein Maximum erreicht, die zur maximalen Aktivierung des cholinergen Systems erforderlich ist, womit nach dem bisherigen Stand der Wissenschaft nicht zu rechnen war.

Somit wirkt Desoxypeganin in einem anerkannten Tiermodell der Depression antidepressiv bzw. psychomotorisch aktivierend, und zwar in maximalem Grad bereits bei einer Dosis, die unter sonst vergleichbaren Bedingungen in einem

Verhaltensmodell der cholinergen Kompensation noch absolut suboptimale Wirkung zeigt.

Desoxypeganin ist somit potentiell als Antidepressivum geeignet.

Die Verabreichung von Desoxypeganin kann peroral oder parenteral erfolgen. Für die orale Verabreichung können bekannte Darreichungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pastillen verwendet werden. Daneben kommen auch flüssige oder halbflüssige Darreichungsformen, beispielsweise als Trinklösungen in Betracht, wobei der Wirkstoff als Lösung oder Suspension vorliegt. Als Löse- oder Suspendierungsmittel können Wasser, wässrige Medien oder pharmakologisch unbedenkliche Öle (vegetabilische oder Mineralöle) verwendet werden.

Vorzugsweise sind die Desoxypeganin enthaltenden Arzneimittel als Depot-Arzneimittel formuliert, welche in der Lage sind, diesen Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise an den Organismus abzugeben.

Darüber hinaus kann Desoxypeganin nach der Erfindung auch rektal (beispielweise durch Einführung von Suppositorien), inhalativ (durch Einatmen von Aerosolen mit definierter Konzentration und Größenverteilung der Partikel), transdermal (durch wirkstoffhaltige Pflaster, Einreiblösungen, Gele usw.), transmucosal (im Sinne einer Resorption durch die Mund- und Nasenschleimhaut, wobei der Wirkstoff in der Mundhöhle durch Lösung im Speichel freigesetzt wird, oder durch Sprühlösungen und dergleichen in die Nase eingebracht wird), mittels implantierter Behältnisse (die den Wirkstoff passiv-osmotisch oder gesteuert mittels Minipumpen oder dgl. freisetzen), durch

intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Injektion und intrazerebroventrikulär verabreicht werden.

In Zusammenhang mit parenteraler Verabreichung können transdermale oder transmucosale Darreichungsformen besonders vorteilhaft für die erfindungsgemäße Verabreichung von Desoxypeganin verwendet werden, insbesondere klebende transdermale therapeutische Systeme (Wirkstoffpflaster), wie sie spezifisch für Desoxypeganin in DE-A 199 06 977 beschrieben sind. Diese ermöglichen es, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in kontrollierter Weise über die Haut an den zu behandelnden Patienten abzugeben.

Nach der Erfindung kann Desoxypeganin sowohl in Form seiner freien Base als auch als Säureadditionssalz zur Behandlung verwendet werden; als Salze werden Desoxypeganinhydrochlorid und Desoxypeganinhydrobromid bevorzugt. Daneben können auch Salze anderer pharmakologisch akzeptabler Säuren verwendet werden, z. B. Citrat, Tartrat oder Acetat.

Die Arzneiformen, welche gemäß vorliegender Erfindung zur Verabreichung von Desoxypeganin verwendet werden, können einen oder mehrere folgender Zusatzstoffe enthalten:

- Antioxydantien, Synergisten, Stabilisatoren;
- Konservierungsmittel;
- Geschmackskorrigentien;
- Färbemittel;
- Lösemittel, Lösungsvermittler;
- Tenside (Emulgatoren, Solubilisatoren, Benetzer, Entschäumer);
- Viskositäts- und Konsistenzbeeinflusser, Gelbildner;
- Resorptionsbeschleuniger;
- Adsorptionsmittel, Feuchthaltemittel, Gleitmittel;

- Zerfalls- und Lösungsbeeinflusser, Füllmittel (Streckmittel), Peptisatoren;
- Freisetzungsverzögerer.

Diese Aufzählung ist nicht abschließend; die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Desoxypeganin wird vorzugsweise in einer Arzneizubereitung verabreicht, welche den Wirkstoff in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, besonders bevorzugt in Anteilen von 2 bis 20 Gew.-%, enthält, jeweils berechnet als freies Desoxypeganin. Die erfindungsgemäß verwendeten Desoxypeganin-haltigen Arzneizubereitungen können darüber hinaus die Zusatzstoffe wie Hilfsstoffe, Trägerstoffe und/oder Stabilisatoren in den dem Fachmann bekannten Mengen enthalten.

Die täglich verabreichte Dosis liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 100 mg, insbesondere von 10 bis 50 mg. Sie ist in Abhängigkeit von den individuellen Voraussetzungen entsprechend einzustellen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung von Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, zur Behandlung der klinischen Depression.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Depression um eine therapierefraktäre Depression handelt.
3. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Depression in Verbindung mit Demenz steht.
4. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Depression in Verbindung mit Suchtmittel- oder Rauschmittelmisbrauch steht.
5. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Suchtmittelmisbrauch um Alkohol- und/oder Nikotinabusus handelt.
6. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die verabreichte Dosis im Bereich von 0,1 bis 100 mg, vorzugsweise 10 bis 50 mg, pro Tag liegt.
7. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypeganin in einer Arzneizubereitung verabreicht wird, welche den Wirkstoff in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-%, berechnet als freies Desoxypeganin, enthält.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypeganin in einer Arzneizubereitung verabreicht wird, die eine Depotwirkung aufweist.
9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypeganin oral verabreicht wird.
10. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypeganin parenteral verabreicht wird.
11. Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypeganin transdermal verabreicht wird.
12. Verwendung von Desoxypeganin, als freie Base oder als Säureadditionssalz, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der klinischen Depression.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der klinischen Depression um eine therapierefraktäre Depression handelt.
14. Verwendung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Depression um eine Depression in Verbindung mit Demenz handelt.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, es sich bei der Depression um eine Depression in Verbindung mit Suchtmittel- oder Rauschmittelmißbrauch handelt.

16. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Suchtmittelmißbrauch um Alkohol- und/oder Nikotinabusus handelt.
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel den Wirkstoff Desoxypeganin in Anteilen von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 2 bis 20 Gew.-%, berechnet als freies Desoxypeganin, enthält.
18. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel eine Depotwirkung aufweist.
19. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel ein oral verabreichbares Arzneimittel ist.
20. Verwendung einem der Ansprüche 12 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel ein parenteral verabreichbares Arzneimittel ist.
21. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel ein transdermal verabreichbares Arzneimittel ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/14274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/519 A61P25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, CANCERLIT, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 48599 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); H) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application page 1, line 6 - line 9 page 3, line 23 -page 4, line 5 page 4, line 14 - line 26 page 5, line 11 - line 13 -----	1-3, 7-14, 17-21
Y	WO 00 48582 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); H) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application page 1, line 13 - line 29 page 2, line 14 - line 21 page 5, line 1 - line 5 ----- -/-	1,2,4,5, 7-13, 15-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 May 2003

Date of mailing of the international search report

03/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/14274

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 48600 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); H) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application page 1, line 13 - line 22 page 8, line 8 - line 13 -----	1,2,4,5, 7-13, 15-21
Y	WO 00 48445 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); H) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application page 1, line 9 - line 13 page 3, line 10 - line 15 page 3, line 27 - line 32 page 4, line 12 - line 23 -----	1,2,4,5, 7-13, 15-21
A	WO 00 48579 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;DEURER LOTHAR (DE); HILLE THOMAS (DE)) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application the whole document -----	7,8,10, 11,17, 18,20,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/14274

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0048599	A	24-08-2000	DE 19906975 A1 AU 2907700 A WO 0048599 A1 EP 1152762 A1 JP 2002537256 T US 6436937 B1	24-08-2000 04-09-2000 24-08-2000 14-11-2001 05-11-2002 20-08-2002
WO 0048582	A	24-08-2000	DE 19906978 A1 AT 228843 T AU 3278800 A DE 50000864 D1 DK 1152763 T3 WO 0048582 A2 EP 1152763 A2 JP 2002537246 T	24-08-2000 15-12-2002 04-09-2000 16-01-2003 24-03-2003 24-08-2000 14-11-2001 05-11-2002
WO 0048600	A	24-08-2000	DE 19906974 A1 AU 2907800 A WO 0048600 A1 EP 1154776 A1 JP 2002537257 T	31-08-2000 04-09-2000 24-08-2000 21-11-2001 05-11-2002
WO 0048445	A	24-08-2000	DE 19906979 A1 AU 2670600 A WO 0048445 A2 EP 1150681 A2 JP 2002537232 T US 6548510 B1	31-08-2000 04-09-2000 24-08-2000 07-11-2001 05-11-2002 15-04-2003
WO 0048579	A	24-08-2000	DE 19906977 C1 AU 3551900 A WO 0048579 A1 EP 1152751 A1 JP 2002537244 T US 6558696 B1	15-06-2000 04-09-2000 24-08-2000 14-11-2001 05-11-2002 06-05-2003

Although Claims 1-11 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/14274

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/519 A61P25/24

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, CANCERLIT, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 48599 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); H) 24. August 2000 (2000-08-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 6 - Zeile 9 Seite 3, Zeile 23 - Seite 4, Zeile 5 Seite 4, Zeile 14 - Zeile 26 Seite 5, Zeile 11 - Zeile 13	1-3, 7-14, 17-21
Y	WO 00 48582 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); H) 24. August 2000 (2000-08-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 13 - Zeile 29 Seite 2, Zeile 14 - Zeile 21 Seite 5, Zeile 1 - Zeile 5	1,2,4,5, 7-13, 15-21
	—/—	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Mai 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/06/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Albrecht, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 48600 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); H) 24. August 2000 (2000-08-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 13 - Zeile 22 Seite 8, Zeile 8 - Zeile 13 -----	1,2,4,5, 7-13, 15-21
Y	WO 00 48445 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;ASMUSSEN BODO (DE); OPITZ KLAUS (DE); H) 24. August 2000 (2000-08-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 9 - Zeile 13 Seite 3, Zeile 10 - Zeile 15 Seite 3, Zeile 27 - Zeile 32 Seite 4, Zeile 12 - Zeile 23 -----	1,2,4,5, 7-13, 15-21
A	WO 00 48579 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;DEURER LOTHAR (DE); HILLE THOMAS (DE)) 24. August 2000 (2000-08-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	7,8,10, 11,17, 18,20,21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/14274

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 1-11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/14274

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0048599 A	24-08-2000	DE 19906975 A1	24-08-2000
		AU 2907700 A	04-09-2000
		WO 0048599 A1	24-08-2000
		EP 1152762 A1	14-11-2001
		JP 2002537256 T	05-11-2002
		US 6436937 B1	20-08-2002
WO 0048582 A	24-08-2000	DE 19906978 A1	24-08-2000
		AT 228843 T	15-12-2002
		AU 3278800 A	04-09-2000
		DE 50000864 D1	16-01-2003
		DK 1152763 T3	24-03-2003
		WO 0048582 A2	24-08-2000
		EP 1152763 A2	14-11-2001
		JP 2002537246 T	05-11-2002
WO 0048600 A	24-08-2000	DE 19906974 A1	31-08-2000
		AU 2907800 A	04-09-2000
		WO 0048600 A1	24-08-2000
		EP 1154776 A1	21-11-2001
		JP 2002537257 T	05-11-2002
WO 0048445 A	24-08-2000	DE 19906979 A1	31-08-2000
		AU 2670600 A	04-09-2000
		WO 0048445 A2	24-08-2000
		EP 1150681 A2	07-11-2001
		JP 2002537232 T	05-11-2002
		US 6548510 B1	15-04-2003
WO 0048579 A	24-08-2000	DE 19906977 C1	15-06-2000
		AU 3551900 A	04-09-2000
		WO 0048579 A1	24-08-2000
		EP 1152751 A1	14-11-2001
		JP 2002537244 T	05-11-2002
		US 6558696 B1	06-05-2003